Aus der physiologisch-chemischen Anstalt der Universität Basel.

ZUR LEHRE

von der

PHOSPHATWIRKUNG

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde,

der hohen medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt

von

Hans Oertli

aus Basel.

BASEL

Buchdruckerei zum Basler Berichthaus.

1924

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548816_0079

Aus der physiologisch-chemischen Anstalt der Universität Basel.

ZUR LEHRE

von der

PHOSPHATWIRKUNG

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde,

der hohen medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt

von

Hans Oertli

aus Basel.

BASEL

Buchdruckerei zum Basler Berichthaus.

1924

Mit Genehmigung der medizin. Facultät Basel
auf Antrag von Herrn Prof. Spiro.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen Eltern in Dankbarkeit.

I. Einleitung: Historisches. Aufgabe.

Die Aufstellung des Begriffes Acidose hat sich dank namentlich den Arbeiten von O. Schmiedeberg und B. Naunyn für die experimentelle und klinische Forschung als ausserordentlich folgenreich erwiesen. Man braucht nur an das Coma diabeticum und dessen Behandlung mit Alkali oder an die Czerny'sche Säuglingsacidose zu erinnern, um die hohe, sowohl wissenschaftliche als praktische Bedeutung dieses Begriffs zu kennzeichnen. Bis vor kurzer Zeit musste man sich aber meist für die Feststellung einer Acidose damit begnügen, entweder die „Alkaleszenz des Blutes" zu bestimmen oder die Quantität der Säuren, bezw. des Ammoniaks im Harn. Für die Bestimmung der Alkaleszenz des Blutes standen zudem keine einwandfreien Methoden zur Verfügung. Die wissenschaftlich best begründete war die für den vorliegenden Zweck wohl zuerst von Schmiedeberg-Walter[1]) angewandte Bestimmung des Kohlensäuregehaltes des Blutes; sie ist nur ein indirektes Mass für dessen Alkaligehalt, verlangt eine umfangreiche und nicht ganz leicht zu handhabende Apparatur und ist, wie wir jetzt wissen, nur geeignet, einen von mehreren Faktoren zahlenmässig zu erfassen. Eine exakte Feststellung war erst dann möglich, als man mit Hilfe moderner physikalisch-chemischer Denkweise und Methodik sich über das Säuren- und Basengleichgewicht einerseits exakte Vorstellungen machen und andererseits auf verschiedenem Wege, sowohl durch Colorimetrie als elektrometrisch, quantitativ das Verhältnis von H- zu OH-Jonen bestimmen konnte.[2])

Eine Veränderung des H/OH-Gleichgewichts kann entweder zustande kommen durch Veränderung des Zählers oder durch Veränderung des Nenners; jeder von ihnen kann zunehmen, gleichbleiben oder abnehmen. Es sind also theoretisch 9 Fälle möglich, und es ist das hohe Verdienst des amerikanischen Forschers D. van Slyke[3]), diese Verhältnisse nicht nur theoretisch dargelegt, sondern auch im einzelnen ausgeführt zu haben, dass alle 9 Fälle möglich sind und im lebenden Organismus auch wirklich alle vorkommen. Die beifolgende Kurve nach dem englischen Originale[4]) und die zugehörigen Erläuterungen[5]) zeigen, dass auf diesem Wege in der Tat eine Klassi-

[1]) Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. **7**, 148. 1877.

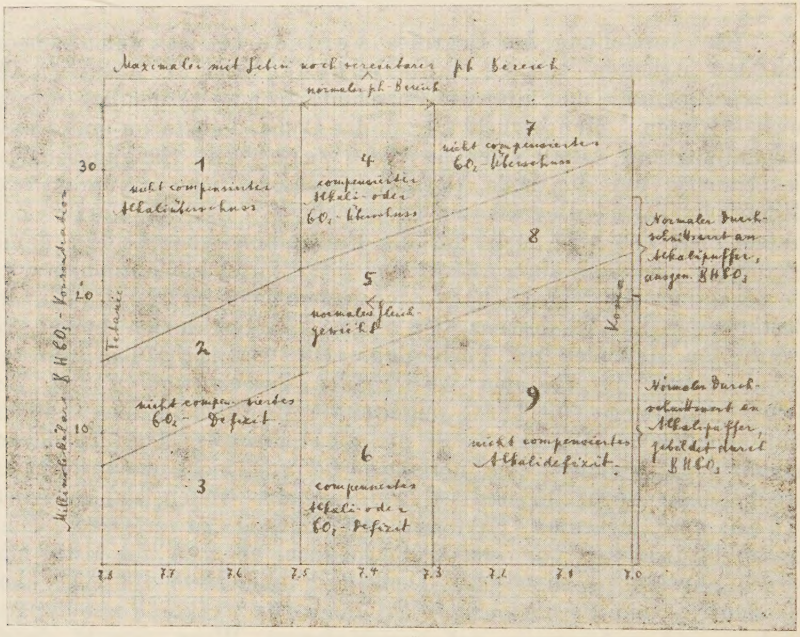
[2]) Für die fast unübersehbare Literatur sei auf die Zusammenfassungen verwiesen von S. P. L. Sörensen in Asher-Spiros Ergebn. d. Physiol. Bd. **12**, 393 und die Monographie von L. Michaelis „Die Wasserstoffionenkonzentration" I. Bd. 2. Aufl. Berlin-Springer. 1922.

[3]) Journ. of biol. chemistry **48**, 153. 1921.

[4]) Siehe Seite 6.

[5]) Siehe Seite 6 u. 7.

fizierung der durch Aenderung des H/OH-Gleichgewichts entstehenden Störungen möglich ist, die ohne die physikalisch-chemische Grundlegung unmöglich gewesen wäre.



Vorkommen.	Symptome.
1. Ueberdosierung v. Natriumbicarbonat Parathyreoidektomie Anacidität	Respirationsverlangsamung Säuredefizit im Urin Tetanie (verursacht oder begleitend)
2. Verstärkte Atmung	Wie bei 1 Auftreten saurer Stoffwechselprodukte Ammoniak vermindert Bicarbonatausscheidung erhöht Chvostek, Trousseau, Erb
3. Hyperpnoe, freiwillig „ in O_2-armer Luft „ in Höhenluft	Karpopedalspasmen, Tetanie
4. Ueberdosierung v. Natriumbicarbonat Emphysem	Saure Stoffwechselprodukte Cyanose
5. Normales Gleichgewicht	—
6. a. Alkalidefizit: Bildung von nicht flüchtigen Säuren Diabetes Nephritis Experimentelle Salzsäure-Intoxikation bei Tieren Decomposition und Marasmus b. Kohlensäuredefizit Höhenklima	Respiration tiefer und beschleunigt Reizung des Respirationszentrums Saures Phosphat im Harn Ammoniakbildung verstärkt Blutbicarbonat-Spiegel fällt

7. Schlechte CO_2-reiche Luft (3—5 %)	Ammoniak vermehrt
8. Pneumonie	Säureüberschuss im Harn, Atemluft über 5 % CO_2-Gehalt
Morphium	
Lähmung des Atemzentrums	Säureausgabe aus den Geweben
9. Nephritis präfinal	Koma
Diabetes	Kussmaul'sche „grosse Atmung"
Aethernarkose	Herzinsuffizienz.

Für die Reaktionsverhältnisse der tierischen Säfte, speziell auch des Blutes sind von massgebender Bedeutung bekanntlich die Mischungsverhältnisse von Kohlensäure und Carbonaten, bezw. der beiden Phosphate; im Tier-Experiment kann man mit den Phosphaten übersichtlichere Verhältnisse schaffen als mit den Carbonaten, da die aus diesen entstehende Kohlensäure durch die Ausatmung fortgeschafft wird, jede Aenderung der Atemmechanik, also auch das H/OH-Gleichgewicht im Blute ändert. (Man denke an die Verwirrung, die bei der Auswertung des respiratorischen Quotienten in der allgemeinen Stoffwechsellehre durch ungenügende Berücksichtigung dieses Punktes gelegentlich entstanden ist.) Darum ist die Verwendung des Quotienten NaH_2PO_4/Na_2HPO_4 geeigneter als diejenige von $NaHCO_3/H_2CO_3$, zumal sich auch damit die Abstufung der H-Jonenkonzentration der angewandten Lösungen mit Hilfe der aus den Sörensenschen Tabellen leicht feststellbaren Werte ganz exakt dosieren liess.

K. Spiro[1]) hat daher schon vor Jahren die Aenderungen des Basen-Säure-Gleichgewichts mit Hilfe intravenöser Injektionen von Phosphatlösungen wechselnden Aciditätsgrades untersucht und damit nicht nur beim Hund (Fleischfresser), sondern auch beim Kaninchen (Pflanzenfresser) typische Acidose erzeugt, wie durch chemische und physiologische Untersuchung (Harn, Blutdruck, Respiration) festgestellt wurde.

Meine im folgenden anzuführenden Versuche knüpfen an diese Beobachtungen an; sie hatten die Aufgabe ganz allgemein, die damals gewonnenen Erfahrungen durch mikrochemische Analyse des Blutes zu vervollständigen, da Spiro sich vor 22 Jahren mit einer Kohlensäure-Bestimmung des Blutes begnügen musste, die, wie oben gesagt, nur ein indirektes Bild der Verhältnisse geben kann. Insbesondere einige später zu erwähnende Erfahrungen über das Verhalten des Respirations-Zentrums gegenüber Jonen, namentlich Phosphat-Jonen machten eine solche Analyse wünschenswert.

Ferner sollte noch das Folgende berücksichtigt werden: Bei der vergleichenden Untersuchung saurer und alkalischer Phosphatdosen nebeneinander hat, ganz abgesehen von der Aenderung des Säure-Basen-Gleichgewichts, auch eine Aenderung (Anreicherung) des Phosphat-Jons statt; letzterem aber kommt nach den Untersuchungen von

[1]) Hofmeisters Beiträge 1, 269. 1901.

G. Embden[1]) und seinen Schülern, von O. Porges[2]), H. Elias[3]) und nach den Erfahrungen unserer Anstalt (H. Staub[4]), St. Wieser[5]) und zahlreichen anderen eine sehr erhebliche, auch therapeutisch bedeutungsvolle Wirkung zu. Wie weit eine Aenderung der H-Jonenkonzentration bei der Einwirkung der Phosphatlösungen massgebend ist, kann daher nur durch vergleichende Versuche mit Phosphatlösungen verschiedener H-Jonenkonzentration klargestellt werden. Das betonen auch E. Freudenberg und P. György[6]) in ihrer Arbeit von 13. August 1923, die also erschien, als meine im Sommersemester 1923 ausgeführten Untersuchungen schon abgeschlossen waren, mit denen ich mich aber in vollkommener, sehr erfreulicher Uebereinstimmung befinde. Zum Unterschied jedoch von Freudenberg[7]), György[8]), Elias, Porges u. s. w., war es nicht meine Absicht, zur Frage der Tetanie durch meine Arbeit beizutragen[9]), sondern nur die chemischen Daten zu liefern bezüglich der Einwirkung saurer und alkalischer Phosphatlösungen auf die Zusammensetzung des Blutes. Wie sich am Schluss meiner Arbeit zeigen wird, ist es mir dadurch möglich gewesen, zu einer wichtigen Frage der pathologischen Physiologie Stellung zu nehmen.

Aenderungen der H-Jonenkonzentration kann man, nun die Methodik einfacher geworden ist, viel häufiger feststellen, als man früher wusste, z. B. auch bei der Nephritis[10]) oder bei der Säuglingsintoxikation, wo mit der Vermehrung der H-Jonen gleichzeitig eine Erhöhung des Phosphatgehaltes eintritt. Ich verzichte darauf, an dieser Stelle ausführlicher auf die grosse Literatur einzugehen, die den Einfluss des Phosphat-Jonengehaltes auf Tetanie und Rachitis zum Gegenstand hat. (Es sei auf die Arbeiten der oben genannten Autoren verwiesen.) Zum Teil herrschen hier noch starke Gegensätze, indem z. B. von Elias in seinen sehr sorgfältigen Untersuchungen dem Phosphatgehalt als solchem eine erhebliche Bedeutung zugeschrieben worden ist, während Freudenberg und György

---

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chemie **118**, Heft 1—3. 1922.
[2]) Zeitschr. f. klin Med. **73**, Heft 5—6 und **77**, Heft 5—6.
Wiener klin. Wochenschr. 1910, No. 49 und 1911, No. 32.
[3]) Wiener klin. Wochenschr. 1914, S. 21.
Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. **7**, Heft 1 u. 2. Jahrgang 1918.
Wiener med. Wochenschr. 1922. No. 33—34. (Biochem. Zeitschr. **128**, 279—306, mit Mitarbeitern).
[4]) Biochem. Zeitschr. **127**, 255.
[5]) Inaug.-Diss. Basel 1923
[6]) Klin. Wochenschr. Bd. **2**, No. 33. 1923.
[7]) Jahrb. f. Kinderheilk. **96**. 1921.
Münchn. med. Wochenschr. 1922. No. 12.
[8]) Jahrb. f. Kinderheilk. **99**. 1922.
[9]) Bezüglich des Einflusses der Reaktionsänderung auf die Tetanie (Steigerung der elektrischen Erregbarkeit durch alkalisch reagierende Salze, die durch saure paralysiert wird) vgl. Wilson, Stearns und Jenny Journ. of biol. chem. **21**, 1915.
[10]) Straub und Meier. Deutsches Arch. f. klin. Med. **138**, 208. 1922.

auf dem entgegengesetzten Standpunkt stehen und annehmen, dass bei der Genese einer tetanoiden Reaktion der Phosphatgehalt als solcher ohne Einfluss ist.

Dagegen scheint mir, — und das kommt für die Wertung meiner Versuche später in Betracht, — dass bezüglich des Ca- resp. H-Jonengehaltes eine Annäherung der verschiedenen Standpunkte schon vorhanden ist. Wenn die eine Reihe von Autoren die Ca-Konzentration, die andern die des H als massgebend bewerten, so handelt es sich hier nicht um einen Gegensatz, der „durch geistvolle und verlockende Ausführungen zu überbrücken versucht werden kann", wie es in einem Sammelreferat einer Wochenschrift kürzlich hiess, sondern um chemisch durchsichtige Zusammenhänge; denn bei Zunahme der H-Jonen muss auch eine Zunahme des ionisierten Kalkes stattfinden. Damit sind also diejenigen Autoren,[1]) die die tetanushemmende Wirkung dem Kalk zusprechen, implicite auch in Uebereinstimmung mit jenen, die als massgebend die H-Jonen ansehen. Von diesem Standpunkt aus lassen sich die Verhältnisse vielleicht am übersichtlichsten darstellen, wie sie in der beifolgenden Tabelle nach Versuchen von Freudenberg und György angegeben werden.

	Rachitis	Tetanie
Blutdruck	normal	stark herabgesetzt
Blutphosphat	vermindert	normal, leicht erhöht
Harnphosphat	vermehrt	vermindert
Harnammoniak	vermehrt	vermindert
Gewebsatmung	herabgesetzt	gesteigert
	Acidosis	Alkalosis

Ich habe mir also die Aufgabe gesetzt, festzustellen, wie weit durch Zufügung von Phosphatlösungen verschiedener H-Jonenkonzentration einerseits die absoluten Mengen an Kalk (und Phosphat) sich ändern und andererseits wie stark dadurch die H-Jonenkonzentration verändert wird; letztere ist massgebend für die Menge der anwesenden Ca-Jonen, da ja P. Rona und Takahashi[2]) die Gültigkeit der Gleichgewichtsformel

$$Ca = K\frac{H}{HCO_3} \cdot \text{ bzw. nach Freudenberg-György } = K\frac{H}{HCO_3 \cdot HPO_4}$$

d. h. die Abhängigkeit der Jonenmenge von dem Säuregrad in ihren grundlegenden Untersuchungen einwandfrei gezeigt haben.

Der Mineralstoffwechsel ist ein Ganzes, eine „Ganzheit" im Sinne von Driesch; in den bisherigen Forschungen wurde meist nur ein einzelnes Element herangezogen; ich habe es daher als meine

[1]) P. Trendelenburg u. Goebel. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. **89.** 192. Vergl. auch Haldane, Journ of physiol. **55.** 1921.

[2]) Biochem. Zeitschr. **31.** 1911.
" " **49.** 1913.

Aufgabe angesehen, mehrere Elemente gleichzeitig zu bestimmen, bezw. wie ihr gegenseitiges Verhältnis unter gegebenen Bedingungen sich ändert; gerade die Salzzufuhr schien mir eine hiefür geeignete Methode zu sein.

II. Methodik.

Die von mir angewandten Methoden waren folgende:

Die H-Jonenkonzentration im Serum bestimmte ich elektrometrisch nach der wohl als bekannt vorauszusetzenden Methode von L. Michaelis[1]), und zwar verwendete ich die Elektrode mit stehender Wasserstoffblase; nachdem das Serum durch circa fünfzigmaliges Hin- und Herschütteln mit Wasserstoff gesättigt war, stellte sich das Potential regelmässig nach kurzer Zeit ein und zeigte konstante Werte.

Im Harn bestimmte ich die H-Jonenkonzentration colorimetrisch nach L. Michaelis.[2]) Als Indikatoren wurden zum Teil die von Clark[3]), zum Teil die von Sörensen[4]) empfohlenen verwendet.

Zur Bestimmung der Alkalireserve im Serum benützte ich den Apparat von van Slyke.[5]) Dabei standen mir ein amerikanisches und ein deutsches Modell zur Verfügung. Das amerikanische Modell unterscheidet sich vom deutschen nur dadurch, dass es mit einer mechanischen Schüttelvorrichtung ausgestattet ist. Es zeigte sich aber, dass diese Art des Schüttelns bei senkrecht eingespanntem Apparat nicht genügend ist, sodass ich genauere und vor allem konstantere Werte erhielt, wenn ich von Hand schüttelte. Die Sättigung des Serums mit Kohlensäure wurde durch vielmaliges sanftes Durchblasen von Alveolarluft erzielt, da man nur bei einem Kohlensäure-Partialdruck von 5,5 %, wie er in der Ausatmungsluft vorhanden ist, brauchbare Werte erhält. (Ich habe mich mehrfach davon überzeugt, dass das Verwenden von reiner, einem Kipp'schen Apparat entnommener Kohlensäure gänzlich falsche Werte liefert).

Die Phosphorsäurebestimmung in Serum und Harn wurde nach der von Bell und Doisy[6]) angegebenen Mikromethode ausgeführt. Dabei wird die zu bestimmende Phosphorsäure in Phosphormolybdänsäure verwandelt und diese durch Hydrochinon reduziert. Die dadurch entstehende Blaufärbung wird colorimetrisch mit einer auf gleiche Art gewonnenen Standardfarbe verglichen. Zur Ausführung werden 4 ccm Serum im Zentrifugenglas mit 12 ccm Wasser verdünnt und das Eiweiss durch Zusatz von 4 ccm 20 %iger Tri-

[1]) Monographie über „Die Wasserstoffionenkonzentration" Bd 1, 1. Aufl. 1914.
[2]) Deutsche med. Wochenschr. 1921.
[3]) The determination of Hydrogen-Jons. Baltimore 1920.
[4]) Ergebn. d. Physiol. Bd. 12. 1913.
[5]) Journ. of biol. chemistry **30**. 289 u. 347. 1917.
[6]) Journ. of biol. chemistry **44**, 55.

chloressigsäure gefällt. 10 ccm des klaren Zentrifugats, resp. 1 ccm Harn werden in einem 50 ccm-Messzylinder mit 1 ccm einer Molybdänsäurelösung (50 g Ammoniummolybd. im 1n - H_2SO_4) und 2 ccm einer 2%igen Hydrochinonlösung versetzt, fünf Minuten stehen gelassen und durch Zusatz von 10 ccm einer Carbonatsulfitlösung (20% - Na_2CO_3 + 15% - Na_2SO_3 im Verhältnis 1 : 4) alkalisch gemacht. Der Sulfitzusatz hat den Zweck, die mit Alkali entstehende Blaufärbung beständiger zu machen. Nach dem Auffüllen mit Wasser auf 25, resp. 50 ccm wird mit einer Standardfarbe verglichen, wofür mir ein ausgezeichnetes amerikanisches Colorimeter zur Verfügung stand. Zur Berechnung multipliziert man das Verhältnis

$$\frac{\text{Stand der Vergleichslösung}}{\text{Stand der Versuchslösung}}$$

mit der in der Vergleichslösung angewendeten Anzahl Milligramm Phosphor.

Die Calciumbestimmung in Serum und Harn habe ich nach der Mikromethode von Benjamin Kramer und Frederick F. Tisdall[1]) ausgeführt. 1 bis 2 ccm Serum, bezw. Harn und 2 ccm Wasser werden mit 1 ccm einer gesättigten Lösung von Ammoniumoxalat versetzt und nach einer halben Stunde zentrifugiert. Die klare überstehende Flüssigkeit wird vorsichtig mit einer Hahnpipette abgesaugt. Dann wäscht man den Niederschlag auf der Zentrifuge 3 Mal mit 2%iger Ammoniaklösung, löst ihn hierauf in 2 ccm n-Schwefelsäure auf dem Wasserbad und titriert mit n/100 Kaliumpermanganat in der Hitze, bis über eine Minute Rosafärbung bestehen bleibt. Da nur kleine Mengen Kaliumpermanganat in Frage kommen, verwendet man zur Titration mit Vorteil eine Mikrobürette, eingeteilt in $^1/_{100}$ ccm. Uns hat sich eine solche in folgender einfacher Form sehr bewährt: Eine in $^1/_{100}$ ccm geteilte Pipette wird an ihrem unteren Teil mit einen Glashahn versehen. Zwischen Glashahn und Skala wird ein kleiner Tropftrichter als Vorratsgefäss angeschmolzen und rechtwinklig nach oben umgebogen.

Die Methode Kramer-Tisdall ist zwar nicht ganz einwandfrei und liefert weniger genaue Werte als die Mikromethode nach de Waard.[2]) Doch sind auch gegen letztere Bedenken geltend gemacht worden von A. Hirsch und A. Klotz[3]), und Klotz[4]) selber hat in der Klinik von L. Blum eine besondere Methode ausgearbeitet. In Vorversuchen ergaben sich mir bei sorgfältiger Ausführung unter einander übereinstimmende Resultate, und da es in meiner Arbeit nur auf relative, nicht auf absolute Kalkwerte ankam, lässt sich die Verwendung der Methode wohl rechtfertigen.

[1]) Journ. of biol. chemistry **47**, 475. 1921.
[2]) Biochem. Zeitschr. **97**. 1919.
[3]) Compt. rend. d. l. soc. d. biol. **89**, 49. 1923.
[4]) Ibidem **88**, 458. 1923.

Das Ammoniak im Harn bestimmte ich durch Destillation nach vorsichtigem schwachem Alkalisieren.

In den Tabellen bedeuten die Phosphor-, Calcium- und Ammoniakzahlen jeweilen die betreffende Anzahl Milligramm in 100 ccm Serum bezw. Harn.

Die experimentelle Methodik der Versuche war die bei Diureseversuchen übliche. Die Tiere waren mit Urethan narkotisiert, wurden gegen Abkühlung geschützt; die Infusion der auf Körpertemperatur erwärmten Lösung geschah mittelst einer Bürette in die Jugularis, die Blutentnahme aus der Carotis. Zur Harnentnahme diente eine Spiro'sche Blasenkanüle.

III. Versuche.

Protokoll über den Kaninchenversuch am 26. V. 1923.

Gewicht des Tieres vor dem Versuch: 2300 g.

Gewicht des Tieres nach dem Versuch: 2210 g.

Infusion einer 5.35%igen Lösung von sekundärem Natriumphosphat, insgesamt 220 ccm.

Zeit	Menge der infund. Lösung	Blut	Harn	
9.03		I		
9.05— 9.15	40 ccm		2	
9.35		II	3	
9.37— 9.47	40 ccm		4	
10.16		III	5	
10.18—10.30	40 ccm		6	
10.41		IV	7	
10.44—11.20	100 ccm		8	
11.25			9	Tod
11.30		V		aus dem Herzen entnommen.

	Serum				Harn				
No.	ph	Alkalireserve	P	Ca	No.	ph	NH_3	P	Ca
I	7.31	28 %	4.8	14.8	2	6.7			9.59
II	7.44		13.1	10.5	3	6.6	12.9	164	
III	7.66	108 %	16.0		4	6.8	13.2	201	6.63
IV	7.88	116 %	22.9		5	6.7	15.5	185	7.76
V	7.39	138 %	18.3	6.97	6	7.3		188	5.87
					7	7.3	12.2	208	8.28
					8	7.3	13.2	211	6.28
					9	7.4	14.1	221	5.67

Protokoll über den Kaninchenversuch am 5. VI. 1923.

Gewicht des Tieres vor dem Versuch: 2580 g.

Gewicht des Tieres nach dem Versuch: 2470 g.

Infusion einer 5.35 %igen Lösung von sekundärem Natriumphosphat, insgesamt 143 ccm.

Zeit	Menge der infund. Lösung	Blut	Harn	
9.17		I	1	
9.20— 9.30	40 ccm		2	
9.33		II	3	
9.35— 9.45	40 ccm		4	
9.47		III	5	
9.50—10.00	40 ccm		6	
10.02		IV	7	
10.05—10.10	23 ccm		8	
10.12				Tod
10.15		V		aus dem Herzen entnommen.

Serum				Harn				
No.	ph	Alkali reserve	Ca	No.	ph	P	Ca	Menge
I	7.34	53 %	15.9	1	8.2		3.43	(26 ccm)
II	8.11	98 %	11.3	2	6.7	235	5.38	9 ccm
III	8.25	102 %		3	6.9	199	4.08	9 ccm
IV	8.28	108 %		4	6.9	258	3.36	24 ccm
V	7.53	103 %	13.5	5	7.1	275	3.89	8 ccm
				6	7.2	250	4.17	35 ccm
				7	7.2	255	2.41	9 ccm
				8	7.1		5.56	5 ccm

Protokoll über den Kaninchenversuch am 15. VI. 1923.

Gewicht des Tieres vor dem Versuch: 2760 g

Gewicht des Tieres nach dem Versuch: 2740 g

Infusion einer 10.8%igen Lösung von primärem Natriumphosphat, insgesamt 190 ccm.

Zeit	Menge der infund. Lösung	Blut	Harn	
9.27		I	1	
9.30— 9.40	40 ccm		2	
9.45		II	3	
9.46— 9.56	40 ccm		4	
10.01		III	5	
10.02—10.14	40 ccm		6	
10.21		IV	7	
10.23—10.33	40 ccm		8	
10.40		V	9	
10.45—11.00	30 ccm		10	
11.03				Tod
11.07		VI		aus dem Herzen entnommen.

Serum					Harn				
No.	ph	Alkali-reserve	P	Ca	No.	ph	NH_3	P	Ca
I	7.65	33%	7.06	15.6	1	8.2	37.7	143	
II	7.30	18%	43.9	15.8	2	6.5		212	
III	7.18		44.1		3	6.4	36.0		8.1
IV	7.08		44.9	10.2	4	6.2		205	
V	6.97		48.7		5				12.5
VI	6.68	13%	48.4	10.8	6	6.—	32.5	190	11.1
					7	6.—		212	12.3
					8	5.9	30.7	196	13.1
					9	5.7			12.1
					10				15.7

Protokoll über den Kaninchenversuch am 26. VI. 1923.

Gewicht des Tieres vor dem Versuch: 2800 g.
Gewicht des Tieres nach dem Versuch: 2770 g.

Infusion einer 10.8%igen Lösung von primärem Natriumphosphat, insgesamt 230 ccm.

Zeit	Menge der infund. Lösung	Blut	Harn	
10.00		I	1	
10.02—10.12	40 ccm		2	
10.16		II	3	
10.17—10.27	40 ccm		4	
10.32		III	5	
10.33—10.44	40 ccm		6	
10.49		IV	7	
10.51—11.01	40 ccm		8	
11.07		V	9	
11.09—11.19	40 ccm		10	
11.27		VI	11	
11.35—11.40	30 ccm		12	
11.41				Tod
11.45		VII		aus dem Herzen entnommen.

Serum					Harn					
No.	ph	Alkalireserve	P	Ca	No.	ph	NH_3	P	Ca	Menge
I	7.76	50 %	6.62	14.9	1	8.4	45.2	159		
II	7.35	28 %	51.5	17.1	2	6.6		114	10.5	
III	7.25	23 %	86.2	12.4	3		57.8		7.2	8 ccm
IV	7.14	17 %	80.6	11.2	4	6.4		186	8.9	15 ccm
V	7.00	13 %	78.4		5		36.0	174	17.1	10 ccm
VI	6.74	9 %	85.2	13.9	6	6.2		149	16.5	15 ccm
VII	6.47	6 %	85.6		7			148		6 ccm
					8	6.0	32.8	131	10.8	
					9		35.7	106	14.6	8 ccm
					10	5.9		124	17.5	4 ccm
					11			123		2 ccm
					12			131		1 ccm

Viscosität	Eiweiss
1.525	6.70 %
1.4875	5.86 %
1.45	5.25 %
1.375	4.88 %
1.3625	4.51 %
1.275	3.90 %
1.2375	3.02 %

IV. Besprechung der Versuchsergebnisse.

Die beiden Versuche mit sekundärem Phosphat ergaben übereinstimmend, dass durch die Zufuhr des stark alkalischen Salzes die Alkalireserve des Blutes hoch ansteigt. Der Organismus setzt aber mit seinen Regulationsmitteln sofort ein, und wir sehen, dass die H-Jonenkonzentration des Blutes innerhalb sehr kurzer Zeit wieder in normale Breite rückt. Das ist ganz besonders deutlich bei einem Vergleich der Blutproben IV und V des ersten Versuchs zu erkennen. Bei Probe IV haben wir den abnorm hohen ph-Wert von 7.88 und die Alkalireserve von 116 %; nach Einlauf von weiteren 100 ccm der alkalischen Phosphatlösung steigt die Alkalireserve auf die ausserordentliche Höhe von 138 %, während doch gleichzeitig der ph-Wert wieder auf die normale Breite von 7.39 sinkt. Ich habe daher in einem zweiten Versuch einige Blutproben in einem kürzeren Intervall nach der Injektion entnommen und dabei dann, wie zu erwarten war, hohe Alkalireservezahlen, aber auch sehr hohe ph-Zahlen bekommen; doch zeigt es sich auch hier, dass selbst das moribunde Tier noch bis zum letzten Atemzug bemüht ist, die ph-Werte herabzusetzen. Die H-Jonenkonzentration wird noch vom sterbenden Tier im weitesten Ausmass reguliert.

Dass die Phosphorzahlen im Blut stark ansteigen, versteht sich eigentlich von selbst. Mehr Wert ist daher auf die Calciumzahlen zu legen, und wir sehen jedenfalls, dass die Calciumzahlen im Blut eher absinken als ansteigen (besonders im ersten Versuch), also sicher den Phosporwerten nicht parallel gehen. Bei einem Vergleich von Blut und Harn ergibt sich zunächst, dass die ph-Werte des Harns nicht übermässig zunehmen. Hier ist der erste Versuch ganz besonders bezeichnend, wo wir sehen, dass zwar die Alkalescenz des Harns fast stetig ansteigt, dass aber z. B. nach Injektion von 40 ccm der Phosphatlösung einem ph des Blutes von 7.44 ein solches des Harns von 6.6 bis 6.8 entspricht oder später einem von 7.60 im Serum ein solches von 6.7 im Harn. Die Phosphorwerte im Harn sind ausserordentlich hoch, besonders im zweiten Versuch. Auffallend niedrig sind die Ammoniakzahlen des Harns, und was schliesslich das Calcium anbelangt, so schwanken die Werte relativ stark, zeigen aber keine wesentliche Vermehrung, im Gegenteil im ersten Versuch sogar eine deutliche Verminderung. Man sieht jedenfalls, dass für die Calcium-Werte des Harns die kolossale Zunahme der Phosphatwerte nicht von Bedeutung ist.

Das Gegenstück dieser Versuche mit sekundärem Phosphat bilden die mit primärem. Hier sehen wir zunächst im Blut ganz charakteristische Veränderungen: Alkalireserve und ph-Werte gehen beide vollkommen parallel. Die Abnahme der Alkalireserve entspricht ungefähr den Zahlen, die bei echter Säurevergiftung schon früher (Spiro) beobachtet worden sind. Der Tod tritt ein bei einem ph des

Serums von 6.7 bis 6.5, also ungefähr bei jenen Werten, die man als die H-Jonenkonzentration der Gewebe bezeichnet. Man kann demnach sagen, dass das Tier stirbt, sobald kein H-Jonengefälle von den Geweben zum Blut mehr besteht. Oder anders ausgedrückt: Das Tier stirbt, wenn seine Gewebe nicht mehr in der Lage sind, sich ihrer Säure zu entledigen. — Der Calciumgehalt des Blutes zeigt starke Schwankungen; neben vereinzelten hohen Werten finden wir im allgemeinen niedrigere absolute Werte. Andererseits muss man bedenken, dass das Blut durch die Salzinfusionen eine ausserordentliche Verdünnung erfährt. Ich habe daher im letzten Versuch (refraktometrische) Eiweissbestimmungen gemacht und feststellen können, dass das Blut auf mehr als die Häfte verdünnt wird. Ebenso nimmt die Viscosität ab.[1]) Wir können daher sagen, dass wir relativ eine starke Calciumvermehrung bis fast aufs doppelte haben, namentlich da ja auch die Alkalireserve sehr stark abnimmt. Ich möchte dies besonders betonen, da meiner Ansicht nach das Verhältnis von Calcium zu Natrium von wichtiger Bedeutung ist. Immerhin sehen wir, dass wir auch bei den Versuchen mit saurem Phosphat keineswegs ein strenges Parallelgehen zwischen Calcium und Phosphat haben.

Für die Beurteilung der Harnwerte ist zunächst zu berücksichtigen, dass die Diurese nach Zufuhr sauren Phosphats erheblich kleiner war, als nach der Injektion des alkalischen Salzes, ganz übereinstimmend mit den Befunden von Spiro. Dann aber sehen wir im Harn ein starkes Absinken der ph-Werte, auffallenderweise jedoch nur bis zu dem Wert ph = 5.7, der durchaus nicht dem niedrigsten Wert entspricht, der in der Literatur bekannt ist, sind doch sogar beim Menschen erheblich niedrigere Zahlen gefunden worden. Bei Versuchen, die von Stähelin[2]) in unserem Institut und von Staub an der medizinischen Klinik ausgeführt wurden, konnten am Menschen nach Calciumdarreichung noch niedrigere Werte beobachtet werden. Vielleicht liegt hier ein Unterschied zwischen Herbivoren und Carnivoren vor. Charakteristisch, weil bezeichnend

---

[1]) Legt man die Rohrer'schen[1]) Coeffizienten zu Grunde, so würde man eine Zunahme des relativen Globulingehaltes finden; in den ersten drei Proben hätten wir:

I	Albumin	79	Globulin	21
II	„	71	„	29
III	„	62	„	38

Nach den Untersuchungen von A. Hafner[2]) aus unserem Institut ist es jedoch nicht angängig, unter den von mir angewandten experimentellen Bedingungen den für Normalblut gewonnenen Coeffizienten anzuwenden. Man erkennt aber aus den Zahlen, dass Refraktion und Viskosität sich zwar im gleichen Sinne, aber nicht im gleichen Grade ändern.

[2]) Schweiz. med. Wochenschr. 1922 No. 51/52.

---

[1]) Deutsches Arch. f. klin. Med. **125.**

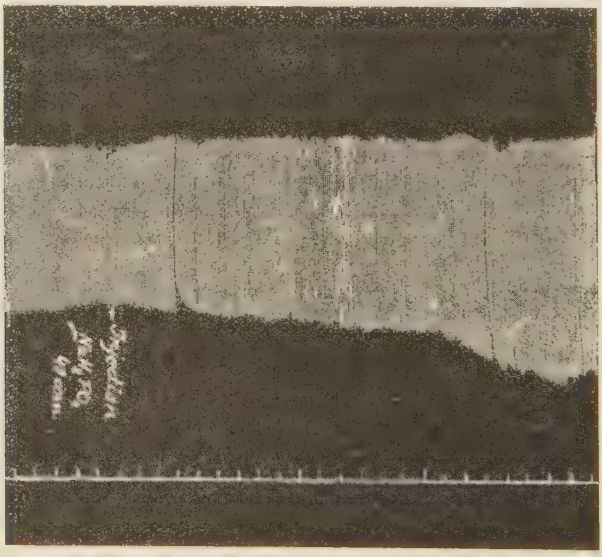
[2]) Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol.

für den Pflanzenfresser, ist auch, dass die Ammoniakzahlen im Harn der Kaninchen nach Injektion des sauren Phosphats keine hohen Werte erreichen. Man ersieht daraus, wie sehr zur Beurteilung der Säuerung die Bestimmung der H-Jonenkonzentration der des Ammoniaks überlegen ist, resp. dass die Ergebnisse der beiden Methoden Indikatoren für ganz verschiedene Vorgänge sind.

Relativ hoch sind die Calciumzahlen im Harn; sie sind ein deutliches Zeichen dafür, dass in der Tat durch saures Phosphat Calcium ionisiert wird, und insofern stehen also meine Beobachtungen in bester Uebereinstimmung mit der oben angeführten Theorie über die Beziehungen der H-Jonenwirkung und Calciummobilisierung (resp. Calciumionisation) zu einander.

V. Ueber die Wirkung von Phosphationen auf Atmung und Muskel.

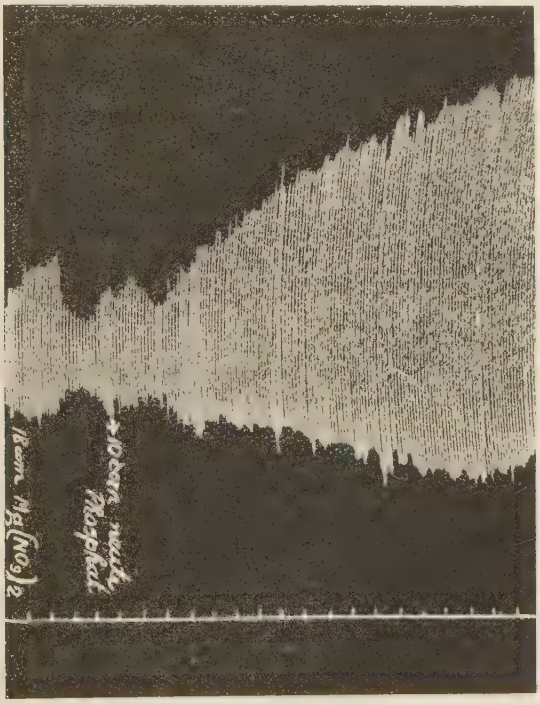
Seit den ersten grundlegenden Untersuchungen von Schmiedeberg-Walter[1]) ist es bekannt, dass nach Zufuhr von Säuren die Respiration sehr stark angeregt wird, sodass verstärktes Abdominalatmen mit vertiefter Respiration eintritt, ferner dass umgekehrt Alkalizufuhr eine Verflachung der Atmung bewirkt, dass also bei Alkaliverminderung zuerst eine Reizung und dann eine Lähmung des Respira-



[1]) A. a. O.

tionszentrums sich einstellt. Ich habe infolgedessen auch auf diesen Punkt geachtet und habe zum Teil in Bestätigung der früheren Erfahrungen von Spiro[1]) gefunden, dass in der Tat die Injektion von saurem Phosphat die Respiration anregt. Beifolgende Kurve, die mit Nasenlochschreibung beim Kaninchen gewonnen wurde, kann als Beispiel dafür dienen.

Dieser Einfluss der Säure steht ja in voller Uebereinstimmung mit dem, was man über die Reizbarkeit des Atemzentrums durch H-Jonen weiss (H. Winterstein)[2]). Dasselbe zeigt sich auch in dem Verhalten der Magnesiumnarkose bei Injektion von saurem Phosphat. Die Lähmung des Atemzentrums, wie sie nach den bekannten Untersuchungen von Meltzer[3]) und Auer, Straub[4]), Markwalder[5]), Wiechowski u. a. nach Magnesiumzufuhr eintritt, kann wirklich durch saures Phosphat leicht und schnell aufgehoben



[1]) A. a. O.
[2]) Literatur bei H. Winterstein „Die Narkose". Berlin-Springer. 1919.
[3]) Americ. Journ. of physiol. **21**, 400. 1918. (Literatur).
[4]) Münchn. med. Wochensch. 1915.
[5]) Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. **5**, 150. 1916.

werden. Zu unserer grossen Ueberraschung ergab sich aber, dass eine gleiche hemmende Wirkung auf die Magnesiumnarkose, wenn auch in quantitativ schwächerem Grade durch Zufuhr einer alkalischen, bezw. neutralen Phosphatlösung erreicht werden kann. (S. die vorhergehende Kurve).

Diese Tatsache ist zunächst sehr überraschend und steht scheinbar mit der jetzt wohl allgemein acceptierten Theorie von der Bedeutung der H-Jonenkonzentration für die normale Tätigkeit des Atemzentrums in Widerspruch. Denn wenn es schon a priori wahrscheinlich war, so haben meine eigens darauf gerichteten Untersuchungen auch noch direkt bestätigt, dass und in welchem Ausmasse die H-Jonenkonzentration des Blutes nach Zufuhr von sekundärem Phosphat abnimmt.[1]) Es besteht doch aber wohl kein Zweifel, dass die H-Jonenkonzentration des Blutes nur von mittelbarer Bedeutung für die Tätigkeit des Atemzentrums ist; denn natürlich ist das Zentrum selbst vollkommen autonom und die Zusammensetzung des Blutes nur insofern massgebend, als das Blut eben die Umspülungsflüssigkeit dieses Zentrums ist, in die dieses Organ gewissermassen eingebettet liegt, und wir beschreiben daher wohl die beobachteten Tatsachen richtiger, wenn wir sagen, dass die Tätigkeit des Atemzentrums abhängig ist von der in ihm herrschenden H-Jonenkonzentration.

Wenn wir uns dem entsprechend die Frage vorlegen, wovon die H-Jonenkonzentration im Atemzentrum ahhängig ist, so müssen wir hier offenbar auch unterscheiden zwischen endogenen und exogenen Faktoren einerseits und zwischen Zufuhr und Abgabe andererseits. Von der endogenen H-Jonenbildung wissen wir noch nichts; da aber die Oxydation des tierischen Verbrennungsmaterials allgemein mit Säure-, d. h. H-Jonenbildung einhergeht, ist an ihrem Vorhandensein wie in andern Geweben auch im Atemzentrum nicht zu zweifeln. Ueber die exogene Zufuhr belehrt uns die H-Jonenkonzentration des Blutes, bezw. es ist anzunehmen, dass ceteris paribus die H-Jonenkonzentration auch im Atemzentrum umso grösser wird, je grösser die des Blutes ist, und das gleiche gilt im umgekehrten Sinn für die Abgabe von H-Jonen an das umgebende Blut; d. h. Zufuhr und Abgabe werden von dem Konzentrationsgefälle zwischen Zentrum und Blut abhängen. Ausser diesem Konzentrationsgefälle kommt aber noch die Frage der Permeabilität in Betracht, da wir ja durch eine ganze Reihe von Erfahrungen der letzten Jahre wissen, welche bedeutungsvolle Rolle die an den Grenzflächen stattfindende Adsorption, die Porenweite, Quellbarkeit u. s. w., kurz alle jene Faktoren spielen, von denen die im physiologischen und pathologischen Geschehen variierende Funktion der Grenzmembran abhängt. Hier

[1]) Ueber die Aenderung der Blutzusammensetzung durch Phosphatinjektion bei Magnesium-Tieren wird von anderer Seite aus der Anstalt berichtet werden; ich kann an dieser Stelle mitteilen, dass die Befunde mit meinen obigen an normalen Tieren gefundenen vollkommen übereinstimmen.

handelt es sich um ein kolloidchemisches Problem, über das wir für den einzelnen vorliegenden Fall nichts genaueres sagen können und uns einstweilen mit den allgemeinen Erfahrungen aus der Lehre von den Grenzflächen begnügen müssen. An der Bedeutung aber, die gerade Aenderungen der H-Jonenkonzentration für Quellung, Dialyse, Donnangleichgewicht zukommt, ist nach den grundlegenden Untersuchungen von Jacques Loeb[1]) nicht zu zweifeln. Andererseits steht man auch mit einer Reihe wohl bekannter Tatsachen im Einklang, wenn man annimmt, dass die Zufuhr von Magnesiumionen mit Aenderung der Permeabilität auch die H-Jonenkonzentration ändern und dadurch die Lähmung des Atemzentrums herbeiführen kann.

Nun können aber neben kolloidchemischen Betrachtungen auch rein physikalisch-chemische hier herangezogen werden, und das liegt um so näher, da die periodische Funktion des Atemzentrums ja schon von vorneherein darauf hinweist, dass es sich bei seiner Tätigkeit um ein Hin- und Herpendeln zwischen zwei Gleichgewichten handelt (Erregung und Lähmung). Beide Auffassungen schliessen einander nicht aus, sondern sollen einander ergänzen.

Wir haben es bei dem besprochenen Einfluss des Phosphations auf das Respirationszentrum offenbar mit einer neuen bisher nicht bekannten Wirkungsart dieses Jons zu tun. Zur Erklärung geht man wohl am besten von dem allgemeinen Verhalten des Phosphat-Jons im Organismus aus; und da liegt nun eine Tatsache vor, die von Wiechowski und Spiro[2]) schon jüngst ganz besonders betont wurde, dass es nämlich im Organismus keine organischen Phosphorverbindungen gibt, sondern dass alles, was man früher so benannte, nur Phosphorsäureester sind. Die Phosphorsäureester spielen aber für das Geschehen im Organismus eine sehr grosse Rolle; d. h. wir haben neben dem anorganischen Calciumphosphat der Knochen, die ein Phosphatdepot darstellen, die in die Lebensfunktionen ganz besonders eingreifenden Phosphatide. Ganz allgemein können wir also sagen: Mit der Funktion des Lebens ist offenbar verknüpft die Reaktion:

$$ROPO_3Na_2 + H_2O \rightleftharpoons ROH + Na_2HPO_4$$

bezw.

$$ROPO_3NaH + H_2O \rightleftharpoons ROH + NaH_2PO_4$$

Die Phosphorsäure ist also geeignet durch Veresterung an einer reversiblen Reaktion teilzunehmen, und der grosse Einfluss, den das Phosphat-Jon auf so mannigfache Lebensfunktionen ausüben kann, beruht offensichtlich darauf, dass es durch einen ausserordentlich einfachen Gleichgewichtsvorgang zur Bildung von Phosphatiden ge-

---

[1]) Journ. of general physiol. Bd. 1/6 und die Monographie „Proteins and the theory of collodial behavior." New-York. 1922. Vergl. auch Hitchcoock. Ergeb. d. Physiol. Bd. **23.**

[2]) Verhandlungen d. Ges. deutsch. Naturf. u. Aerzte, 100-Jahrfeier. S. 294. Leipzig 1923.

eignet ist, und zwar müssen wir annehmen, dass durch Zufuhr bezw. Anhäufung von Phosphat im Sinne obiger Gleichung eine Verschiebung des Gleichgewichts von rechts nach links erzielt werden kann.

Ueber einen physikalisch-chemischen Vorgang dieser Art sind wir dank den ausgezeichneten Untersuchungen von G. Embden[1]) in ganz vortrefflicher Weise unterrichtet, nämlich bezüglich der Muskelkontraktion; und es liegt deswegen nahe, die Embden'schen Befunde bei der Muskelkontraktion auf die Funktion des Atemzentrums zu übertragen, weil sich eben aus den obigen Versuchen und Kurven ergibt, dass genau so wie bei der Muskelkontraktion auch bei der Atmungserregung das Phosphat-Jon eine spezifische Rolle spielt. Die Vorgänge bei der Muskelkontraktion dienen uns also als allgemeines Paradigma der mit Bildung und Spaltung gepaarter Phosphorsäuren verlaufenden reversiblen Prozesse, und ihre Heranziehung im vorliegenden Fall erscheint umso mehr gerechtfertigt, als ja die lähmende Wirkung der Magnesium-Jonen wie am Atemzentrum so auch am Muskel, speziell dem tetanisch erregten zu erkennen ist. Man kann die Embden'schen Befunde und die sich daraus meiner Meinung nach ergebenden Schlussfolgerungen vielleicht in folgenden Sätzen zusammenfassen:

1) Die Kontraktionsfähigkeit des Muskels, d. h. seine Funktionsfähigkeit ist gebunden an das Vorhandensein von Lactacidogen, einer gepaarten Milchsäure-Phosphorsäure. (Embden und Mitarbeiter).

2) Leistungsunfähiger Muskel wird wieder leistungsfähig durch Zusatz von quellungsfördernden Anionen ($CNS < J < Cl < SO_4 < Citrat < Fl$). (Schwarz, Embden und Mitarbeiter).

3) Parallel dieser Quellungsförderung geht eine Hemmung der Lactacidogensynthese (Milchsäure + Phosphorsäure = Lactacidogen). (Embden und Mitarbeiter).

4) Das Calcium dagegen begünstigt die Lactacidogensynthese und wird in dieser Wirksamkeit durch Magnesium gehemmt. (Embden und Mitarbeiter).

5) Wir können also die reversible Reaktion und ihre Beeinflussung durch Jonen ausdrücken mit der Formel

$$\text{Lactacidogen} \underset{\text{Ca}}{\overset{\text{Mg}}{\rightleftarrows}} \text{Milchsäure} + \text{Phosphorsäure}.$$
$$\text{(Kohlehydrat)}$$

6) Aus dieser Gleichung 5) ergibt sich aber nach dem Massenwirkungsgesetz, dass jeder Phosphatzusatz wie Calcium und als Antagonist des Magnesiums wirken muss. In diesem Falle sind also Magnesium- und Phosphat-Jonen Antagonisten.

---

[1]) Vortrag auf d. Physiologen-Congress Tübingen 1923. Die Naturwissenschaften **11**, 985. 1923. Zeitschr. f. physiolog. Chemie **113**, 201. Vergl. auch F. Cohn. Zeitschr. f. physiolog. Chemie. **113**, 253.

7) Magnesium lähmt also die Bildung des für die Funktionen nötigen Materials.

8) Phosphat wirkt in demselben Sinn wie Calcium, d. h. Vermehrung des für die Kontraktion notwendigen Lactacidogens (Magnesium im umgekehrten Sinn). In der Wirkungsart sind aber beide offenbar verschieden, denn Phosphat stellt, wofür man bezüglich des Calciums keine Anhaltspunkte hat, das Material dar, das zur Bildung der Phosphorkomplexe dient. Wenn von dem andern Paarling genügend Material vorhanden ist — das trifft wohl für die Kohlehydrate im normalen Leben zu —, so kann also die Bildung des Phosphatkomplexes durch Darreichung von Phosphat gefördert werden.

Durch Calciumchlorid kann bekanntlich ein tetanischer Zustand, ein Dauertonus der Muskulatur hervorgerufen werden. Durch die in den obigen Sätzen 1) und 4) formulierten Tatsachen lässt sich — gleichgültig welche Stellung man zur Frage des Muskeltonus einnimmt — ebenso die Entstehung dieses Tonus durch Calciumsalze wie seine Aufhebung durch Magnesiumsalze erklären. Denn je lactacidogenreicher, umso funktionsbereiter ist das Organ, umso schneller spricht es auf äussere Reize an. Man könnte auch hier zu der allgemeinen kolloidchemischen Erklärung der Quellungs-Förderung durch Magnesiumsalze und der -Hemmung durch Calciumsalze greifen; die obige Deutung, die sich an die exakten Versuche Embdens anschliesst, scheint mir darum von Wichtigkeit, weil sie es plausibel macht, dass (nach Markwalder) Magnesium auf tetanische Muskeln früher wirkt als auf normale.

So können wir also durch die Annahme eines Ineinandergreifens chemischer und kolloid-chemischer Prozesse die beobachteten Tatsachen deuten und die von Embden für den Muskel erhobenen Befunde lassen sich allgemein-physiologisch auf das Atemzentrum, bezw. auf alle mit ähnlichen chemischen Vorgängen einherlaufenden Prozesse übertragen. Generell aber möchten wir, gegenüber einer gewissen einseitigen Hervorhebung nur der allerdings fundamental wichtigen H-Jonen für die reguläre Tätigkeit des Atemzentrums, betonen, dass doch wohl auch die andern Jonen in Betracht kommen, d. h. dass auch die Funktion dieses Organs an ein Zusammenwirken aller in ihm nachweisbaren Salze gebunden ist. Gerade dem Phosphat-Jon kommt durch die von mir oben betonte leichte Verknüpfbarkeit mit organischen (verbrennbaren) Radikalen zu den lebenswichtigen Phosphatiden, eine ganz besondere Wichtigkeit zu.

Letzten Endes kann aber vielleicht auch eine chemische Auffassungsweise herangezogen werden, die den Unterschied zwischen Magnesium- und Calciumsalzen anschaulich machen kann: Das ist der Umstand, dass das Magnesium-Jon leicht komplexe Salze bildet, das Calcium-Jon aber nicht. Schon das Magnesiumsulfat selbst zeigt Autokomplexbildung ($2\,MgSO_4 = Mg[Mg(SO_4)_2]$. Noch ausge-

sprochener ist das mit den Derivaten des Ammoniak, was natürlich für den Tierkörper mit seinen vielfachen Ammoniak-Substitutionsprodukten von besonderer Bedeutung ist. In dieser Beziehung besteht also eine fundamentale Verschiedenheit zwischen Magnesium und Calcium. Setzt man zu Calciumchlorid-Lösung Ammoniumcarbonat-Lösung zu, so fällt Calciumcarbonat aus, und wenn man einen Ueberschuss von Ammoniumcarbonat vermeidet, reagiert die Lösung schwach sauer. Umgekehrt erhält man aus Magnesiumchlorid und Ammoniumcarbonat keine Fällung und die Lösung reagiert alkalisch gegen Phenolphtalein. Setzt man zu ihr weiter alkalisch reagierendes Natriumphosphat, so erhält man den bekannten Niederschlag von Tripelphosphat und die Flüssigkeit wird s a u e r. Wir haben hier also den scheinbar paradoxen Fall, dass durch Zufügung einer alkalischen Flüssigkeit zu einer alkalischen Lösung die Reaktion sauer wird.

Die Analogie zu dem obigen Magnesium-Atmungsversuch leuchtet ohne weiteres ein. Wir hätten also in dem genannten Versuch ein Modell dafür, dass die Aufhebung der Magnesium-Narkose durch das alkalische Natriumphosphat doch auf einer Erregung des Atemzentrums durch Wasserstoffionen beruhen kann.